

# Bikuspid aortaklaff – vanligaste medfödda hjärtmissbildningen

## FOLKSJUKDOM MED ALLVARLIGA LÅNGTIDSKOMPLIKATIONER, SAMLAT KONSENSUSDOKUMENT GER NU REKOMMENDATIONER

**Johan Wedin**, doktorand, institutionen för kirurgiska vetenskaper

• johan.wedin@surgsci.uu.se

**Ola Vedin**, med dr, specialistläkare, institutionen för medicinska vetenskaper; Boehringer Ingelheim AB, Stockholm

**Elisabeth Ståhle**, professor, överläkare

**Karl-Henrik Grinemo**, professor, överläkare; de båda sistnämnda institutionen för kirurgiska vetenskaper; toraxkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala; samtliga Uppsala universitet

**Bikuspid aortaklaff** (bicuspid aortic valve, BAV) är den vanligaste medfödda hjärtmissbildningen. Prevalensen uppskattas till 1-2 procent, och tillståndet medför ökad risk för aortastenosen och aortainsufficiens samt livshotande sjukdomar i torakalaorta. Dessa komplikationer uppstår ofta i arbetsför ålder och därmed mycket tidigare i livet än för patienter med aortaklaff med tre kuspas (tricuspid aortic valve, TAV). Möjligen behöver så många som upp till 50-75 procent av alla med bikuspid aortaklaff genomgå en toraxkirurgisk åtgärd under sin livstid [1]. Genom noggrann monitorering och ibland kirurgisk behandling kan många allvarliga komplikationer förebyggas och åtgärdas.

Syftet med denna översiktsartikel är att presentera det rådande kunskapsläget kring kliniska konsekvenser av bikuspid aortaklaff och att redogöra för gällande rekommendationer om hur dessa patienter ska handläggas.

### Anatomi och klassificering

Bikuspid aortaklaff uppstår till följd av en komplex och ofullständigt kartlagd process som leder till fusion av två av aortaklaffens tre kuspas under valvulogenez [2]. I stället för tre symmetriska likstora kuspas bildas två kuspas, som ofta är asymmetriska och olikstora. Vanligen förekommer en fibrös kant, s k rafe, på platsen där de två kusporna fusionerat. En bikuspid aortaklaff med rafe kallas ibland »funktionellt bikuspid«. Denna kan, liksom kusparnas infästning till aortaroten, orientera sig på olika sätt och ge upphov till olika morfologiska typer av bikuspid aortaklaff.

Flera olika klassifikationer har utarbetats med syfte att standardisera beskrivningen av klaffens fenotyp. Den mest använda klassifikationen, Sievers-Schmidtke, är baserad på observationer från ett kirurgiskt material inkluderande 302 patienter med bikuspid aortaklaff (Figur 1). Den vanligaste typen av bikuspid aortaklaff har en rafe mellan höger och vänster koronarkusp (ca 70 procent), följd av rafe mellan den högra och den nonkoronara kusp (ca 15-20 procent), medan avsaknad av rafe (även kallad sant bikuspid) är ovanligare och förekommer hos omkring 10 procent av de bikuspida aortaklaffarna [3].

### Epidemiologi

Prevalensen kan utifrån ekokardiografi- och obduktionsstudier uppskattas till 0,5-1,4 procent i den generella populationen, men är sannolikt underskattad och uppges ofta till 1-2 procent [4]. Förekomsten är 2-4 gånger högre hos män än hos kvinnor, och vissa sjuk-

domstillstånd är i betydande grad kopplade till bikuspid aortaklaff. Hos patienter som genomgår kirurgisk åtgärd av coarctatio aortae är förekomsten av bikuspid aortaklaff drygt 60 procent [5], och hos kvinnor med Turners syndrom är prevalensen ca 30 procent [6].

### Ärftlighet

Trots att endast 9 procent av förstegradssläktingar har bikuspid aortaklaff är omkring 90 procent av fallen genetiskt betingade [7-9]. Familjära anhopningar finns beskrivna där prevalensen uppgår till 25 procent om fler än en familjemedlem är drabbad av malformationen [10].

Data talar för autosomalt dominant nedärvning med inkomplett penetrans och variabel expressivitet. Även om enskilda mutationer (såsom NOTCH1-mutationer) har identifierats i ett fåtal familjer är orsaken till nedärvningsmönstret sannolikt ett samspel mellan genetik, epigenetik (ärftliga förändringar i fenotypen som inte kan förklaras av mutationer i DNA-sekvensen) och olika omgivningsfaktorer [11].

### Associerade sjukdomar

**Aortastenosen.** Den vanligaste komplikationen till bikuspid aortaklaff är aortastenosen, och i ett begränsat obduktionsmaterial fann man att endast 15 procent av patienter med bikuspid aortaklaff har en helt välfun-

### HUVUDBUDSKAP

- Bikuspid aortaklaff är den vanligaste medfödda hjärtmissbildningen med en prevalens på 1-2 procent.
- Nedärvningen är autosomalt dominant med nedsatt penetrans, och 9-25 procent av förstegradssläktingar har också bikuspid aortaklaff.
- Bikuspid aortaklaff är associerad med ökad risk för aortastenosen, aortainsufficiens, torakalt aortaaneurysm och aortadissektion.
- God kännedom om tillståndet och förväntade komplikationer på lång sikt är av stor betydelse för att implementera åtgärder med syfte att fördröja och förhindra de patologiska processerna, vilket i sin tur kan minska morbiditet och mortalitet.
- Nyligen publicerades det första konsensusdokumentet med fokus på bikuspid aortaklaff och sjukdom i bröst- aorta av American Association for Thoracic Surgery.

gerande aortaklaff i 50-60-årsåldern [12]. Aortaklaffbyte till följd av uttalad aortastenosis genomförs hos 50-75 procent av alla med bikuspid aortaklaff någon gång under deras livstid. Medelåldern för aortaklaffbyte är ca 50 år och därmed i genomsnitt 15-20 år lägre än för patienter med trikuspid aortaklaff [1,13].

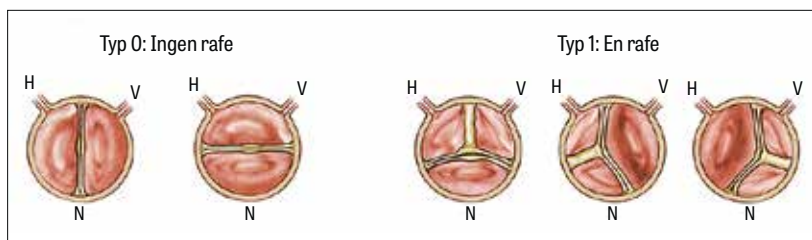
Trots att endast en liten andel av befolkningen har en bikuspid aortaklaff förekommer tillståndet hos ca 50 procent av alla patienter som genomgår aortaklaffbyte på grund av aortastenosis. Således är bikuspid aortaklaff den vanligaste orsaken till aortastenosis, följd av degenerativ trikuspid aortastenosis och reumatisk aortastenosis [14].

Mekanismerna bakom uppkomsten av aortastenosis hos patienter med bikuspid och trikuspid aortaklaff är ofullständigt utredda. Riskfaktorerna för aortastenosis hos patienter med trikuspid aortaklaff är däremot kända och motsvarar i stor utsträckning desamma som för kranskärslssjukdom [15]. Den snabba degenerativa progressen av den bikuspida aortaklaffen kan delvis förklaras av den abnorma reologin som uppstår vid bikuspid aortaklaff, med mekanisk nötning av klaffsegeln. Sannolikt bidrar även vissa mutationer som påverkar endotelfunktionen [16-18].

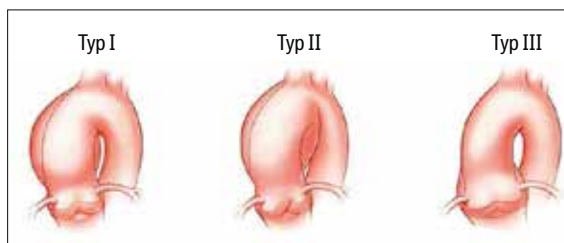
**Aortainsufficiens.** Isolerad aortainsufficiens hos patienter med bikuspid aortaklaff drabbar ca 2-10 procent och är således betydligt ovanligare än aortastenosis [19]. Det är dock den vanligaste etiologin bakom aortainsufficiens i västvärlden, och ca 2-6 procent av samtliga med bikuspid aortaklaff tvingas genomgå aortaklaffbyte på grund av detta [13,20,21]. Aortainsufficiens kan uppstå sekundärt till dilatation av aortaroten med försämrade koaptation, klaffprolaps såsom vid sant bikuspid aortaklaff eller på grund av retraktion av den fibrösa kanten vid funktionellt bikuspid aortaklaff [22]. Isolerad aortainsufficiens ses oftare hos yngre patienter, medan kombinerat aortavitium är vanligare hos äldre [23].

**Torakalt aortaaneurysm.** Den näst vanligaste komplikationen till bikuspid aortaklaff är torakalt aortaaneurysm, som förekommer hos ca 25-30 procent [20,24], och dessa patienter anses ha sk aortopati [25]. Under en 25-årsuppföljning fann man att kirurgisk åtgärd av aneurysmet krävdes hos omkring 25 procent av patienter med bikuspid aortaklaff och torakalt aortaaneurysm [1]. Mekanismerna för aneurysmutveckling skiljer sig åt för patienter med bikuspid och trikuspid aortaklaff. Vid bikuspid aortaklaff ses i högre grad ökad förekomst av apoptos, förändrad remodelering av extracellulärmatris, fragmentering av elastiska fibrer samt minskade nivåer av fibrillin-1 än hos patienter med trikuspid aortaklaff [26-28].

Torakala aortaaneurysm brukar delas in i tre typer utifrån lokalisationen av aneurysmet (Figur 2) [24]. Typ I-aneurysm är vanligast och utgör 60-70 procent av de torakala aortaaneurysmen hos patienter med bikuspid aortaklaff, medan typ III-aneurysm (även kallat rotfenotyp) är ovanligast och utgör 10 procent. Att skilja aneurysm i aortaroten från övriga aortaaneurysm är av prognostisk betydelse, eftersom rotaneurysm fortsätter att dilatera sig även efter aortaklaffbyte, med åtföljande hög risk för komplikationer [29,30].



**Figur 1.** Illustration av olika typer av bikuspid aortaklaff sett med transtorakal ekokardiografi. Klassifikationen enligt Sievers-Schmidtke tar hänsyn till avsaknad eller förekomst av fibrös kant (rafe). Typ 1 utgör omkring 90 procent av alla fall av bikuspid aortaklaff, där rafe mellan höger och vänster koronarkusp är vanligast. H = höger koronarkusp; V = vänster koronarkusp; N = nonkoronar kusp. Bilden är modifierad efter Sievers och Schmidtke [3] samt Michelena et al [25]. Bildredigering: Alexander Dangler.



**Figur 2.** Olika typer av torakalt aortaaneurysm hos patienter med bikuspid aortaklaff. Typ I involverar den konvexa, tubulära delen av aorta ascendens. Typ II involverar hela den tubulära delen av aorta ascendens och ibland även aortabågen. Typ III involverar enbart aortaroten och kallas även för rotfenotyp. Bilden är modifierad efter Verma och Siu [51]. Bildredigering: Alexander Dangler.

**Aortadissektion.** Aortadissektion är ett allvarligt tillstånd med hög dödlighet som är vanligare hos patienter med bikuspid aortaklaff. Dissektioner uppstår då det innersta vägglagret i aorta, intima, skadas. Blod kan då tränga in i aortaväggen, varvid det uppstår två lumen, ett äkta och ett falskt. Även om det totalt sett är en ovanlig händelse är risken för typ A-dissektioner 5-18 gånger högre hos patienter med bikuspid aortaklaff, med en incidens på omkring 2-5 procent [31].

Mest uttalad är risken för patienter med samtidig dilatation av aortaroten; enligt en metaanalys hade patienter med bikuspid aortaklaff och aortainsufficiens 10 gånger högre risk att drabbas av aortadissektion än patienter med bikuspid aortaklaff och aortastenosis [32]. Dissektioner inträffar i genomsnitt ca 10 år tidigare än för patienter med trikuspid aortaklaff [33].

**Endokardit.** Predisponerande för endokardit är den avvikande anatomin och det turbulenta flödet som uppstår på grund av den bikuspida aortaklaffen, vilket leder till endotelskador. Livstidsprevalensen för infektiös endokardit är 2-4 procent, dvs ca 11 gånger högre än för personer med trikuspid aortaklaff [34,35]. Huvudsakligen drabbas yngre patienter, och risken är mest uttalad hos dem med isolerad aortainsufficiens. Även risken att utveckla abscesser i aortaroten är högre.

Trots detta skiljer sig inte mortaliteten åt för pa-

## FAKTA 1. Diagnostik med transtorakal ekokardiografi [39, 50]

TRANSTORAKAL EKO-KARDIOGRAFI är en icke-invasiv undersökning med hög tillgänglighet som inte utsätter patienter för strålning. Undersökningen rekommenderas därför som förstahandsval för diagnostik av bikuspid aortaklaff.

YTTERLIGARE FÖRDELAR är att samtidig bedömning av klaffdysfunktion, förekomst av tora-

kalt aortaaneurysm samt vänsterkammarmfunktion kan utföras. En sammanvägd bedömning av olika fynd vid transtorakal ekokardiografi måste göras för att bestämma klaffmorfologin.

DEN VIKTIGASTE PROJEKTIONEN är parasternal kortaxelvy. I diastole bedöms orientering av kommissurerna och respektive kuspstorlek (Figur 3, vänster).

VID FÖREKOMST AV RAFE kan klaffen under diastole se ut att vara en trikuspid aortaklaff, varför bedömning i systole också är nödvändig. Den bikuspida klaffen får då en elliptisk, fiskmunsliknande form (Figur 3, mitten).

I PARASTERNAL LÄNGDAXELVY talar kupolformad kusp i systole («doming») för bikuspid aortaklaff (Figur 3, höger).



**Figur 3.** Parasternal kortaxelvy visar en bikuspid aortaklaff med rafe mellan höger och vänster koronarkusp. Notera att klaffen under diastole (till vänster) kan misstas för trikuspid. I systole (mitten) får klaffen det klassiska fiskmunsutseendet. I parasternal längdaxelvy (till höger) ses en kupolformad kusp, »doming« (vit pil), på grund av den nedsatta rörligheten som uppstår i de sammanlödda kusparna.

tienter med bikuspid respektive trikuspid aortaklaff och endokardit, sannolikt på grund av att patienter med bikuspid aortaklaff är yngre och har lägre förekomst av samsjuklighet [23].

## Symtom

De flesta patienter med bikuspid aortaklaff och aortastenosen eller aortainsufficiens är, precis som patienter med trikuspid aortaklaff och aortavitium, asymtomatiska under lång tid. Symtom uppstår först vid signifikant klaffdysfunktion, som leder till begynnande hjärtsvikt och relaterade symtom i form av dyspné, angina och synkope, samt vid stora torakala aortaaneurysm där ökat tryck på omgivande vävnader ger symtom såsom heshet och sväljningssvårigheter. Akut aortadissektion med akut, svår bröstsmärta, stroke och allmänpåverkan kan också vara det första symtomet på bikuspid aortaklaff.

## Diagnostik

De flesta patienter med bikuspid aortaklaff förblir odagnostiserade fram till att de drabbas av allvarliga komplikationer. Andra får diagnosen redan under barndomen men följs trots detta inte upp, ofta på grund av dålig kännedom om vilka allvarliga komplikationer som kan tillstå senare i livet [36]. Eftersom tillståndet länge är helt asymtomatiskt diagnostiseras det inte sällan en passant hos i övrigt friska individer. Systoliska bi- eller blåsljud hos yngre patienter kan inge misstanke om bikuspid aortaklaff.

Transtorakal ekokardiografi utgör en hörnsten i diagnostiken (Fakta 1). Varken magnetresonanstomografi (MR) eller datortomografi (DT) rekommenderas rutin-

mässigt men kan ge diagnosen i de fall då ekokardiografi begränsas av nedsatt bildkvalitet.

## Rekommendationer

Sedan 2006 har det funnits rekommendationer för utredning, behandling och uppföljning av patienter med bikuspid aortaklaff, vilka skiljer sig från rekommendationerna vid trikuspid aortaklaff. I Europa finns inget samlat dokument med rådande rekommendationer för patienter med bikuspid aortaklaff. Rekommendationerna är i stället spridda i flera olika konsensusdokument [37-39]. Det första konsensusdokumentet som enbart fokuserar på hantering av patienter med bikuspid aortaklaff och aortaaneurysm utgavs nyligen av American Association for Thoracic Surgery (AATS) [40]. Nedan följer ett urval av de viktigaste rekommendationerna (Tabell 1 och Tabell 2).

**Monitorering.** Vid diagnos av bikuspid aortaklaff ska kartläggning av torakalaorta ske för att bedöma förekomst av torakalt aortaaneurysm och coarctatio aortae (I/C [klass/evidensgrad]). Alla patienter som diagnostiseras med bikuspid aortaklaff bör därefter följas upp regelbundet för att undgå och förekomma livshotande komplikationer. Metoden som används för kartläggning ska vara densamma vid all uppföljning för att kunna jämföra med tidigare undersökningar. Om diskrepans föreligger mellan olika modaliteter ska vidare uppföljning ske med MR eller DT, där MR rekommenderas framför DT hos yngre individer på grund av strålningsrisken (I/C). Rekommendationerna ska tillämpas på såväl patienter med nativ bikuspid aortaklaff som patienter som genomgått aortaklaffby-

**TABELL 1. Rekommendationer för diagnostik, monitorering och screening av patienter med bikuspid aortaklaff med och utan torakalt aortaaneurysm samt särskilda aktivitetsbegränsningar.**

Rekommendationer	Klass	Evidensgrad
Undersökning med transtorakal ekokardiografi är förstahandsalternativ för att utvärdera aortaklaffens funktion och diametern på hela torakalaorta	I	C
MR-/DT-undersökning ska göras när torakalaorta inte kan visualiseras adekvat med transtorakal ekokardiografi eller då något segment mäter >45 mm	I	C
MR-/DT-undersökning ska göras inför hjärtkirurgi med annan indikation än aortakirurgi om aorta uppmätts till 40–44 mm med transtorakal ekokardiografi	I	C
Hos patienter med normal aortadiameter bör förnyad kontroll göras vart tredje till vart femte år	I	C
Patienter med aortadiameter 40–49 mm bör genomgå kontroll efter 12 månader; vid utebliven progress kan kontroller ske vartannat till vart tredje år	I	C
Patienter med aortadiameter 50–54 mm ska genomgå förnyad kontroll minst årligen	I	C
Transtorakal ekokardiografi med dopplerundersökning av aorta descendens och aorta abdominalis rekommenderas för att utesluta förekomst av coarctatio aortae	I	C
Screening med transtorakal ekokardiografi för att utesluta förekomst av bikuspid aortaklaff hos förstegradssläktingar ska övervägas	IIa	B
Patienter med aortadiameter >45 mm rekommenderas avstå från tyngdlyftning och tävlingsporter	I	B
Patienter med aortadiameter >60 mm bör avrådas från verksamhet som yrkesförare i väntan på operation	IIa	C

**TABELL 2. Rekommendationer för toraxkirurgisk åtgärd av torakalt aortaaneurysm hos patienter med bikuspid aortaklaff.**

Rekommendationer	Klass	Evidensgrad
Byte av aorta rekommenderas vid diameter $\geq 55$ mm i frånvaro av riskfaktorer	I	B
Byte av aorta ska övervägas vid diameter $\geq 50$ mm i närvaro av riskfaktorer såsom rotfenotyp, okontrollerad hypertoni, hereditet för aortadissektion, coarctatio aortae eller tillväxthastighet >3 mm/år	IIa	B
Byte av aorta ska övervägas vid diameter >45 mm om patienten genomgår hjärtkirurgi på annan indikation	IIa	B
Byte av aorta kan övervägas vid diameter $\geq 50$ mm hos patienter med låg operationsrisk	IIb	C

te där postkirurgisk dilatation av aorta kan förväntas ske (I/B).

Vid en normal diameter på aorta (<40 mm) rekommenderas kontroll vart tredje till femte år. Vid diameter på 40–49 mm rekommenderas en första kontroll efter 12 månader och vid oförändrad diameter kan kontrollerna glesas ut till vartannat till vart tredje år. För patienter med diameter på 50–54 mm ska kontroll ske minst var 12:e månad, där tecken till progress bör leda till snar operation. Vid en passant-fynd av ascendensdiameter  $\geq 45$  mm hos en patient med bikuspid aortaklaff bör en ny DT-kontroll övervägas redan efter 6 månader, särskilt vid förekomst av riskfaktorer såsom coarctatio aortae och hereditet för dissektion (I/C), för att få en känsla för aneurysmets progresstakt.

**Screening.** Eftersom det finns en tydlig ärftlig komponent för bikuspid aortaklaff föreslår AATS att screening av förstegradssläktingar med transtorakalt ultraljud bör övervägas. Screeningen inriktas på att identifiera förekomst av bikuspid aortaklaff samt kartläggning av aorta för att påvisa eller utesluta torakalt aortaaneurysm (IIa/B).

**Toraxkirurgisk intervention.** Risken för aortadissektion och aortaruptur ökar med ökande diameter på aorta. Primär kirurgisk behandling av torakalt aorta ascendensaneurysm rekommenderas vid diameter  $\geq 55$  mm för patienter utan riskfaktorer (I/B) och bör ske vid diameter  $\geq 50$  mm vid förekomst av riskfaktorer (IIa/B). Till riskfaktorer räknas rotfenotyp, okontrollerad

hypertension, hereditet för aortadissektion samt snabb tillväxt (>3 mm/år). Vid låg operationsrisk kan primär åtgärd av torakalt aortaaneurysm övervägas vid diameter  $\geq 50$  mm (IIb/C).

För patienter som genomgår hjärtkirurgi av annan orsak bör byte av aorta ascendens ske vid diameter  $\geq 50$  mm (IIa/C) och kan övervägas vid diameter  $\geq 45$  mm (IIb/C). För patienter som ska genomgå hjärtkirurgi av annan orsak än aortaaneurysm och som befunnits ha en aortadiameter på 40–45 mm vid preoperativt transtorakalt ultraljud rekommenderas kartläggning av torakalaorta med DT-/MR-undersökning inför kirurgi (I/C).

Det görs ingen distinktion mellan bikuspid och trikuspid aortaklaff gällande indikationer för kirurgiskt aortaklaffbyte vid aortastenosen eller aortainsufficiens. Operationsindikation föreligger vid uttalat klaffvitium och förekomst av symtom och/eller påverkad vänsterkammarmfunktion enligt separat konsensusdokument [39].

**Perkutan aortaklaffimplantation.** Något som författarna inte har tagit ställning till i de nya rekommendationerna är perkutan aortaklaffimplantation (TAVI, transcatheter aortic valve implantation). Perkutan aortaklaffimplantation är numera rekommenderad vid symtomatisk aortastenosen hos patienter som inte kan genomgå öppen kirurgi och patienter med hög operationsrisk. Perkutan aortaklaffimplantation är också ett alternativ till öppet aortaklaffbyte hos patienter med intermediär operationsrisk [39]. Hos pa-

tienter med bikuspid aortaklaff föreligger en något ökad risk för paravalvulärt läckage, högre transvalvulära gradienter och permanent pacemakerbehov i samband med ingreppet [41].

Patienter med bikuspid aortaklaff ingår inte i de randomiserade studier som ligger till grund för aktuella rekommendationer gällande perkutan aortaklaffimplantation [42,43]. Därför kan inte rekommendationerna appliceras på patienter med bikuspid aortaklaff. Ett antal retrospektiva studier har visat lovande resultat även avseende dessa patienter [44,45]. För närvarande pågår två studier som utvärderar perkutan aortaklaffimplantation för lågriskpatienter, där patienter med bikuspid aortaklaff utgör en subpopulation [46,47].

**Aktivitetsbegränsningar.** För att förhindra plötsliga blodtrycksstegringar bör man överväga att informera patienter med bikuspid aortaklaff och torakalt aortaaneurysm >45 mm om att undvika tunga lyft och hård fysisk ansträngning (I/B). Därutöver förordar de amerikanska riktlinjerna att patienter med bikuspid aortaklaff och aorta ascendens-diameter >60 mm i väntan på kirurgisk behandling avråds från att framföra fordon i egenskap av yrkesförare (IIa/C).

## Prognos

I populationsbaserade studier har man inte påvisat någon högre mortalitet hos den generella populationen patienter med bikuspid aortaklaff än hos kontroller, trots ökad morbiditet [1, 13, 20]. Dessa studier är genomförda på relativt unga kohorter och studerar främst risken att drabbas av långtidskomplikationer som kräver kirurgisk åtgärd, medan uppföljning efter interventionen saknas.

Eftersom en stor andel patienter med bikuspid aortaklaff drabbas av långtidskomplikationer som kräver kirurgisk åtgärd är det också av intresse att känna till prognosen efter intervention. I de två studier som i dagsläget utgått från patienter med bikuspid aortaklaff och varierande grad av långtidskomplikationer påvisades sämre överlevnad än förväntat [48, 49]. Vidare tycks det finnas en könsskillnad, eftersom mortalitet relaterad till bikuspid aortaklaff tycks vara mer uttalad hos kvinnor än hos män [49].

## Kunskapsluckor

Trots att bikuspid aortaklaff kan klassas som en folksjukdom finns stora kunskapsluckor på området. Det saknas grundläggande information om bakomliggande patologiska mekanismer till utveckling av aortaklaffdysfunktion och sjukdomar i torakalaorta. Vidare är det oklart huruvida prognosen efter aortaklaffbyte skiljer sig för patienter med bikuspid respektive trikuspid aortaklaff.

## Sammanfattning

I denna översiktsartikel belyser vi nyligen publicerade amerikanska riktlinjer avseende handläggning av patienter med bikuspid aortaklaff med/utan torakalt aortaaneurysm. Dessa rekommendationer är betydligt mer detaljerade och omfattande än gällande europeiska rekommendationer men överensstämmer relativt väl på de punkter som överlappar. I brist på ett europeiskt konsensusdokument kan de amerikanska riktlin-

jerna ses som en utgångspunkt för ett förbättrat omhändertagande av denna patientgrupp i Sverige. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FHWP*

REFERENSER

1. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011;306(10):1104-12.
2. Hinton RB, Lincoln J, Deutsch GH, et al. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res*. 2006;98(11):1431-8.
3. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(5):1226-33.
4. Losenno KL, Goodman RL, Chu MWA. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: gaps in knowledge. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:145202.
5. Roos-Hesselink JW, Schölzel BE, Heijdra RJ, et al. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart*. 2003;89(9):1074-7.
6. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(19):1904-9.
7. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):138-43.
8. Hales AR, Mahle WT. Echocardiography screening of siblings of children with bicuspid aortic valve. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1212-7.
9. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(7):1809-12.
10. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol*. 1994;73(5):400-4.
11. Giusti B, Sticchi E, De Carlo R, et al. Genetic bases of bicuspid aortic valve: the contribution of traditional and high-throughput sequencing approaches on research and diagnosis. *Front Physiol*. 2017;8:612.
12. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970;26(1):72-83.
13. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117(21):2776-84.
14. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-5.
15. Paradis JM, Fried J, Nazif T, et al. Aortic stenosis and coronary artery disease: what do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2069-82.
16. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270-4.
17. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteopontin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36(1):57-66.
18. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, et al. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg*. 2004;77(1):177-85.
19. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83(1):81-5.
20. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300(11):1317-25.
21. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
22. Mangini A, Lemma M, Contino M, et al. Bicuspid aortic valve: differences in the phenotypic continuum affect the repair technique. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1015-20.
23. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(1):14-26.
24. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(3):397-404.
25. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, et al. BAVCon Investigators. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129(25):2691-704.
26. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation*. 1999;99(16):2138-43.
27. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(4):1028-36.
28. Kjellqvist S, Maleki S, Olsson T, et al. A combined proteomic and transcriptomic approach shows diverging molecular mechanisms in thoracic aortic aneurysm development in patients with tricuspid and bicuspid aortic valve. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(2):407-25.
29. Girdauskas E, Disha K, Rouman M, et al. Aortic events after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve root phenotype: echocardiographic follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(4):e71-6.
30. Della Corte A, Bancone C, Dialetto G, et al. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(2):240-7; discussion 247.
31. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):712-6.
32. Girdauskas E, Rouman M, Disha K, et al. Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1409-11.
33. Eleid MF, Forde I, Edwards WD, et al. Type A aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves: clinical and pathological comparison with tricuspid aortic valves. *Heart*. 2013;99(22):1668-74.
34. Michelena HI, Katan O, Suri RM, et al. Incidence of infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valves in the community. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):122-3.
35. Tribouilloy C, Rusinaru D, Sorel C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart*. 2010;96(21):1723-9.
36. Saha S, Bastiaenen R, Hayward M, et al. An undiagnosed bicuspid aortic valve can result in severe left ventricular failure. *BMJ*. 2007;334(7590):420-2.
37. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-57.
38. Erbel R, Abobayon V, Boileau C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
39. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. SC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
40. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(2):e41-74.
41. Colombo A, Latib A. Bicuspid aortic valve: any room for TAVR? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):2340-2.
42. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
43. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
44. Reddy G, Wang Z, Nishimura RA, et al. Transcatheter aortic valve replacement for stenotic bicuspid aortic valves: Systematic review and meta-analyses of observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(5):975-83.
45. Yoon SH, Lefevre T, Ahn JM, et al. Transcatheter aortic valve replacement with early- and new-generation devices in bicuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1195-205.
46. Rogers T, Torguson R, Bastian R, et al. Feasibility of transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis: rationale and design of the Low Risk TAVR (LRT) study. *Am Heart J*. 2017;189:103-9.
47. ClinicalTrials.gov. The PARTNER 3 trial - The safety and effectiveness of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve in low risk patients with aortic stenosis (P3). 5 Feb 2016 [cited 4 Sep 2018]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114>
48. McKellar SH, Michelena HI, Li Z, et al. Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1626-33.
49. Michelena HI, Suri RM, Katan O, et al. Sex differences and survival in adults with bicuspid aortic valves: verification in 3 contemporary echocardiographic cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10).
50. Tirrito SJ, Kerut EK. How not to miss a bicuspid aortic valve in the echocardiography laboratory. *Echocardiography*. 2005;22(1):53-5.
51. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1920-9.

SUMMARY

**Bicuspid aortic valve – a common congenital cardiac malformation associated with serious complications**

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital cardiac malformation, affecting 1–2% of the general population. BAV is associated with an increased morbidity and mortality related to diseases of the aortic valve (aortic stenosis and aortic regurgitation) and the thoracic aorta

(aortic aneurysm and aortic dissection). These conditions can often be treated surgically to prevent adverse events and reduce mortality. However, optimal management of BAV patients requires knowledge about the natural history of common clinical complications and involved pathological mechanisms. The aim of this article is to present common complications associated with BAV and to summarize the recently published evidence-based guidelines focusing solely on BAV patients.